

## 肌腱蛋白 X 在心血管疾病中的研究进展

吴芬 马占龙

(南京医科大学第一附属医院放射科, 江苏 南京 210029)

**【摘要】** 组织重塑是许多心血管疾病的共同病理过程, 目前尚无有效的手段逆转甚至延缓组织重塑, 对患者而言是个潜在慢性的生命威胁因素。在心血管疾病中, 肌腱蛋白 X 扮演着重要角色, 参与多种疾病的发生发展过程, 如主动脉瓣钙化、主动脉瘤、纤维化及动脉粥样硬化等。肌腱蛋白 X 作为肌腱蛋白家族中的一员, 是目前发现的唯一发挥重要结构功能的亚型。肌腱蛋白 X 可直接或间接连接细胞外基质, 为结缔组织提供生物力学支撑, 也可调节细胞通讯参与细胞的黏附和增殖。肌腱蛋白 X 可能通过影响 TGF- $\beta$ /Smad 信号通路调节细胞外基质分子的表达, 参与组织重塑与纤维化, 从而干扰疾病的进展与预后。因此肌腱蛋白 X 有可能作为潜在的心血管疾病诊断和风险分级的有效生物标志物。

**【关键词】** 肌腱蛋白 X; 组织重塑; TGF- $\beta$ /Smad 信号通路; 细胞外基质; 心血管疾病

**【DOI】** 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2021.10.015

## Tenascin-X in Cardiovascular Diseases

WU Fen, MA Zhanlong

(Department of Radiology, The First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, Jiangsu, China)

**【Abstract】** Tissue remodeling is a common pathological process of many cardiovascular diseases. There is no effective treatment to reverse or delay tissue remodeling, which is a potential chronic life threat factor for patients. Tenascin-X (TNX) plays an vital part in the occurrence and development of many cardiovascular diseases, such as aortic valve calcification, aortic aneurysm, fibrosis and atherosclerosis. TNX, as a member of the multifunctional glycoprotein family-tenascins, is the only subtype found to play an important role in structure. TNX can directly or indirectly connect with extracellular matrix which provide biomechanical support for connective tissue, and regulate cell communication to involve in cell adhesion and proliferation. On the mechanism, TNX may makes an effect on TGF- $\beta$ /Smad signaling pathway to adjust the expression of extracellular matrix and participate in tissue remodeling and fibrosis, further interfering with the progress and prognosis of cardiovascular diseases. Therefore, TNX can be an effective biomarker for the diagnosis and risk classification of cardiovascular diseases.

**【Key words】** Tenascin-X; Tissue remodeling; TGF- $\beta$ /Smad signaling pathway; Extracellular matrix; Cardiovascular diseases

心血管疾病是全球死亡的主要原因, 每年死亡人数超过 1 730 万, 因心血管疾病死亡占全球死亡人数的 31%。临床研究发现多种心血管疾病的进展与预后与组织重塑具有密切联系, 如心血管及心肌的纤维化、动脉瘤、动脉粥样硬化 (atherosclerosis, AS) 及高血压性心脏病等<sup>[1-2]</sup>。因此, 实现对心血管组织重塑的延缓乃至逆转将是影响心血管疾病治疗与预后的重大突破。组织重塑主要与细胞外基质 (extracellular

matrix, ECM) 合成与降解的稳态失衡紧密相关, 转化生长因子- $\beta$  (transforming growth factor- $\beta$ , TGF- $\beta$ ) 信号通路被认为是重要的调节机制之一, 但是具体的调节机制尚未完全清楚。

肌腱蛋白家族 (tenascins, TNs) 是一个大型的 ECM 糖蛋白家族, 目前在脊椎动物体内已发现四种亚型: 肌腱蛋白 C (tenascin-C, TNC)、肌腱蛋白 X (tenascin-X, TNX)、肌腱蛋白 R 和肌腱蛋白 W, 每种亚

型都由相同类型的结构域组成,表现出时间和组织的表达特异性模式。TNX 在主动脉中高度表达,通过直接或间接作用于 ECM,参与组织结构的维持及细胞通讯的调节,在心血管疾病中起重要作用<sup>[3-5]</sup>。TNX 基因完全缺乏可导致常染色体隐性 Ehlers-Danlos 综合征,是种可遗传的异质性结缔组织疾病,主要临床症状是皮肤过度伸展、全身关节过度活动、易擦伤以及无萎缩性瘢痕等<sup>[6]</sup>。研究表明 TNX 可通过 TGF- $\beta$ /Smad 信号通路调节 ECM 沉积与组织重塑,还可通过基质-基质和细胞-基质作用被 TGF- $\beta$  调节,其他 ECM 分子在 TGF- $\beta$  激活中也起重要作用<sup>[7]</sup>。

目前 TNX 的研究主要在于 Ehlers-Danlos 综合征,心血管方向相对较少,在 AS 中的研究更为罕见。因此,现主要从 TNX 的分子结构与功能以及 TNX 在心血管疾病中的作用进行综述。

### 1 TNX 的结构与功能

TNs 成员都由相同类型的结构域组成,包括氨基末端、表皮生长因子重复序列、纤维连接蛋白 III 型重复序列以及纤维蛋白原样球体形成的羧基末端<sup>[8]</sup>。TNX 由 N-末端、18.5 个表皮生长因子序列、32 个纤维连接蛋白 III 型序列以及 C-末端组成,组装成三聚体结构。TNC 由 N-末端、14.5 个表皮生长因子序列、8 个稳定纤维连接蛋白 III 型序列及可变纤维连接蛋白 III 型序列以及 C-末端组成,组装成六聚体结构。由于结构域类型相同,两者之间有可能存在互补作用,不同亚型之间结构域数量不同,导致生物学行为存在差异<sup>[3,9-10]</sup>。

TNs 属于 ECM 的糖蛋白家族,ECM 是一种多分子复合结构,由胶原纤维、弹性纤维和糖蛋白组成,主要功能是维持组织结构及调节细胞通讯,ECM 在细胞分化、增殖以及稳态调节和组织重塑等过程中广泛存在<sup>[10-11]</sup>。因此 TNX 的分子功能、基质结构与细胞通讯密切相关。

TNX 是目前发现的唯一发挥重要结构功能的 TNs 亚型。TNX 分子本身具有内在弹性,可作为 ECM 的架构,为结缔组织提供生物力学支撑。TNX 通过直接或间接连接胶原纤维,调节胶原纤维间的间距和黏合力,从而调节胶原网络<sup>[4,12]</sup>。然而,TNX 不仅是一种结构蛋白,在调节细胞通讯中也起着重要作用,TNX 通过与 ECM 分子相互作用,参与细胞的黏附和扩散<sup>[10]</sup>。此外,TNX 参与胶原纤维的合成与沉积及弹性纤维的进展和维持,通过调节胶原硬度,增强胶原组

织的生物力学性质<sup>[13]</sup>。因此,TNX 可认为是结缔组织生物力学特性的调节器,与组织重塑具有重要相关性。

### 2 TNX 与主动脉瓣膜钙化的相关性

主动脉瓣膜钙化(aortic valves calcification,AVC)是老年人最常见的瓣膜疾病,是仅次于冠状动脉疾病和系统性动脉高血压的第三大心血管疾病病因,目前尚未有治疗药物能够阻止或延缓其进展到晚期,主动脉瓣置换术是改善临床结果和增加生存率的唯一可用选择。AVC 早期一般不出现临床症状,晚期可导致主动脉瓣狭窄,严重者出现心力衰竭甚至死亡<sup>[14]</sup>。

AVC 初始以主动脉瓣增厚为主,随后演变为纤维化和钙化,ECM 过度沉积导致瓣膜过度生长、硬化和结疤,机制与 TGF- $\beta$  有关,细胞释放 TGF- $\beta$  通过 Smad 信号通路刺激 ECM 的形成和沉积;AVC 终末期以 I 型与 III 型胶原、弹性蛋白含量减少以及 ECM 重塑为主,机制与瓣膜间质细胞的病理生理学改变相关<sup>[15]</sup>。Matsumoto 等<sup>[16]</sup>发现在 AVC 晚期,控制胶原结构和功能的蛋白相应减少,其中 TNX 是表达量减少最多的蛋白。因此,TNX 可能通过 TGF- $\beta$ /Smad 信号通路调节瓣膜组织中胶原、弹性蛋白及其他 ECM 分子的表达,参与 AVC 的发生与发展。

### 3 TNX 与主动脉瘤的联系

主动脉瘤(aortic aneurysm,AA)是一种严重甚至可能威胁生命的血管疾病,表现为主动脉管腔不可逆的病理性扩张,以胸主动脉及腹主动脉常见,在 65 岁以上老年患者中发病率为 1.7%~10%。AA 常处于亚临床阶段,只有破裂时才出现症状,AA 破裂可导致 65%~85% 的致命出血和死亡率,是 65 岁以上男性死亡的主要原因<sup>[17-18]</sup>。

目前被认为是促进 AA 的发展机制,主要包括 ECM 重塑、炎症和免疫反应、氧化应激和血管平滑肌细胞(smooth muscle cell,SMC)的凋亡。动脉管壁的结构完整性很大程度上取决于 ECM 成分,主要包括弹性蛋白、胶原、糖蛋白和蛋白聚糖。ECM 重塑的主要特征是弹性蛋白和胶原的降解,被认为是 AA 发生发展的关键因素,而 ECM 合成和降解之间的失衡是由基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)及 MMPs 抑制剂介导的,TGF- $\beta$  信号通路参与 MMPs 活性的调节。而 ECM 分布的变化与主动脉壁强度降低及刚度增加有关,从而增宽主动脉的直径,破坏生理功能,促进 AA 的形成<sup>[18-20]</sup>。

Satoh 等<sup>[21]</sup>实验表明 TNX 在胸主动脉瘤和腹主

动脉瘤组织中表达均显著升高。Lareyre 等<sup>[22]</sup>实验发现 TGF- $\beta$  抑制剂可以诱导小鼠腹主动脉瘤。Zhang 等<sup>[23]</sup>发现在结肠慢传输型便秘中 TNX 可能通过上调 Smad 2/3 信号蛋白激活 TGF- $\beta$ /Smad 信号通路,诱导上皮间质转化发生,促进结肠慢传输型便秘的发生和发展。在 AA 中,TNX 与 TGF- $\beta$  及 ECM 之间的具体的调节机制尚未有报道阐明,亟待进一步实验论证。

#### 4 TNX 与血管及心肌的纤维化

纤维化以 ECM 过度合成与沉积为主,血管纤维化与许多临床疾病有关,涉及血管 SMC 增殖、ECM 积累和基质降解抑制等病理机制。血管损伤时,合成型 SMC 分泌大量的 ECM 和 MMPs,导致 ECM 的组成、结构和组装发生改变。血管壁内 ECM 重塑可能导致动脉硬化增加,导致收缩期高血压,以及终末器官如脑、肾和心脏的血流动力学改变<sup>[24-25]</sup>。

心肌纤维化中胶原组织紧绕心肌细胞,使心肌僵硬增高,顺应性下降,细胞因慢性缺氧死亡或触发细胞凋亡,导致心脏电生理异常以及舒缩功能明显减退,临床表现为顽固性心力衰竭甚至猝死<sup>[26]</sup>。心脏中心肌细胞、成纤维细胞和血管细胞通过 ECM(主要是胶原纤维)连接,有助于保持结构完整性和可塑性。除以心肌细胞为中心的损伤外,ECM 变化和心肌重塑在心力衰竭进程中也起着重要作用,机制与肌成纤维细胞的演变与发展有关,肌成纤维细胞及其产生的纤维组织导致进行性心肌负性重构<sup>[27-28]</sup>。

TGF- $\beta$ /Smad 是参与纤维化最重要的通路之一,TGF- $\beta$  是纤维化和炎症发生的关键介质<sup>[29]</sup>。心肌纤维化中,TGF- $\beta$ /Smad3 通路激活导致肌成纤维细胞增殖和 I 型胶原的显著上调,也可影响 ECM 基因转录,导致心肌肥大。肝纤维化中,TGF- $\beta$  促进肝星形细胞的活化同时抑制凋亡,诱导 ECM 过量合成,干扰基质降解蛋白酶的产生,参与肝纤维化的调节<sup>[30-31]</sup>。Yamaguchi 等<sup>[32]</sup>利用高脂高胆固醇饲料喂养 TNX 基因敲除小鼠,发现 TNX 可促进小鼠的肝纤维化。因此,可以合理假设 TNX 可能通过影响 TGF- $\beta$  信号通路调节 ECM 的合成与沉积,从而促进纤维化的发生与发展。

#### 5 TNX 与 AS 的关系

AS 是个复杂的慢性炎症过程,以进行性脂质沉积、炎性细胞浸润及纤维组织增生为主要特征。SMC 是 AS 所有阶段的主要细胞类型,在 AS 中具有双重作用,参与斑块的形成发展、血管重塑及纤维化过程<sup>[33]</sup>。

血管受刺激后,SMC 去分化为合成型 SMC,合成型 SMC 大量增殖并产生 ECM 及 MMPs,MMPs 促进 ECM 结构降解,导致组织重塑及血管纤维化。TGF- $\beta$ /Smad 信号通路是 AS 中调节的重要通路,AS 中多种细胞可合成分泌 TGF- $\beta$  分子,通过 Smad 通路参与炎症反应、ECM 沉积与血管重塑等过程<sup>[34-35]</sup>。TNC 主要由巨噬细胞及合成型 SMC 合成,可通过调节 TGF- $\beta$  表达上调巨噬细胞及 SMC 内 MMPs 活性,TNC 也可通过减弱结缔组织间的黏附,促进肌成纤维细胞的募集,调节炎症反应,在组织重塑中发挥重要作用<sup>[36-37]</sup>。Alcaraz 等<sup>[38]</sup>发现  $\alpha 11\beta 1$  整合素可介导 TNX-TGF- $\beta$  复合体形成,激活 Smad 信号通路,诱导上皮间质转化发生,参与 ECM 的合成与沉积的调节。由于 TNC 与 TNX 的结构相似性,TNX 与 TNC 可能存在协同作用,通过 TGF- $\beta$  信号通路共同调节 AS 中炎症反应、斑块形成、血管重塑及纤维化过程。

#### 6 结语

在 TNs 中,TNC 是迄今为止研究最多且最深入的亚型,关于 TNX 的报道仍主要在于 Ehlers-Danlos 综合征,心血管方向相对少见。然而,TNX 在某些心血管疾病中扮演着重要角色,如 AVC、AA、纤维化及 AS 等,TNX 与组织重塑及纤维化有着重要的关联。

首先,TNX 被认为是结缔组织生物力学特性的调节器,可以调控胶原网络,直接或间接参与组织重塑,干扰心血管疾病的发展与预后。其次,TNX 参与基质细胞通讯的调节,机制可能与 TGF- $\beta$ /Smad 信号通路相关,与 ECM 及 MMPs 等也有着密切联系,参与心血管疾病中某些病理过程(如炎症、组织重塑、纤维化和肿瘤侵袭过程等)的发生与发展。最后,TNX 基因缺乏型 Ehlers-Danlos 综合征中,TNX 缺乏可减少动脉僵硬松弛引起的心血管不良事件的发生。然而,有关 TNX 的具体调节机制尚未详细阐明,TNX 在心血管疾病中的确切作用需要更详细的解释与证明,这将为心血管疾病的诊疗提供新的方向。

综上所述,由于独特的分子结构特性,TNX 有可能作为心血管疾病诊断和风险分级中潜在的有效生物标志物,进一步提高心血管疾病的诊疗水平。

#### 参考文献

- [1] Brown IAM, Diederich L, Good ME, et al. Vascular smooth muscle remodeling in conductive and resistance arteries in hypertension[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2018, 38(9):1969-1985.
- [2] Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, et al. Heart disease and stroke statistics—

- 2015 update; a report from the American Heart Association [J]. *Circulation*, 2015, 131(4): e29-e322.
- [3] Imanaka-Yoshida K, Matsumoto K. Multiple roles of tenascins in homeostasis and pathophysiology of aorta [J]. *Ann Vasc Dis*, 2018, 11(2): 169-180.
- [4] Valcourt U, Alcaraz LB, Exposito JY, et al. Tenascin-X; beyond the architectural function [J]. *Cell Adh Migr*, 2015, 9(1-2): 154-165.
- [5] Adams JC, Chiquet-Ehrismann R, Tucker RP. The evolution of tenascins and fibronectin [J]. *Cell Adh Migr*, 2015, 9(1-2): 22-33.
- [6] Miller WL. Tenascin-X—discovery and early research [J]. *Front Immunol*, 2021, 11: 612497.
- [7] Tsuda T. Extracellular interactions between fibulins and transforming growth factor(TGF)- $\beta$  in physiological and pathological conditions [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(9): 2787.
- [8] Tucker RP, Degen M. The expression and possible functions of tenascin-W during development and disease [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2019, 7: 53.
- [9] Wiemann S, Reinhard J, Faissner A. Immunomodulatory role of the extracellular matrix protein tenascin-C in neuroinflammation [J]. *Biochem Soc Trans*, 2019, 47(6): 1651-1660.
- [10] Brösicke N, Faissner A. Role of tenascins in the ECM of gliomas [J]. *Cell Adh Migr*, 2015, 9(1-2): 131-140.
- [11] Jaminon A, Reesink K, Kroon A, et al. The role of vascular smooth muscle cells in arterial remodeling: focus on calcification-related processes [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(22): 5694.
- [12] Chiquet M, Birk DE, Bönnemann CG, et al. Collagen XII: protecting bone and muscle integrity by organizing collagen fibrils [J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2014, 53: 51-54.
- [13] Kasprzycka M. Tenascins in fibrotic disorders—from bench to bedside [J]. *Cell Adh Migr*, 2015, 9(1-2): 83-89.
- [14] Donato M, Ferri N, Lupo MG. Current evidence and future perspectives on pharmacological treatment of calcific aortic valve stenosis [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(21): 8263-8291.
- [15] di Vito A, Donato A, Presta I, et al. Extracellular matrix in calcific aortic valve disease: architecture, dynamic and perspectives [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(2): 913.
- [16] Matsumoto K, Satoh K, Maniwa T, et al. Noticeable decreased expression of tenascin-X in calcific aortic valves [J]. *Connect Tissue Res*, 2012, 53(6): 460-468.
- [17] Sprynger M, Willems M, van Damme H, et al. Screening program of abdominal aortic aneurysm [J]. *Angiology*, 2019, 70(5): 407-413.
- [18] 张培德, 王巍. 转化生长因子- $\beta$  信号通路在主动脉瘤性疾病进程中作用机制的研究进展 [J]. *中国循环杂志*, 2017, 32(10): 1038-1040.
- [19] Tanios F, Gee MW, Pelisek J, et al. Interaction of biomechanics with extracellular matrix components in abdominal aortic aneurysm wall [J]. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2015, 50(2): 167-174.
- [20] Quintana RA, Taylor WR. Cellular mechanisms of aortic aneurysm formation [J]. *Circ Res*, 2019, 124(4): 607-618.
- [21] Satoh K, Tsukamoto M, Shindoh M, et al. Increased expression of tenascin-X in thoracic and abdominal aortic aneurysm tissues [J]. *Biol Pharm Bull*, 2010, 33(11): 1898-1902.
- [22] Lareyre F, Clément M, Raffort J, et al. TGF $\beta$  (transforming growth factor- $\beta$ ) blockade induces a human-like disease in a nondissecting mouse model of abdominal aortic aneurysm [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2017, 37(11): 2171-2181.
- [23] Zhang YC, Chen BX, Xie XY, et al. Role of Tenascin-X in regulating TGF- $\beta$ /Smad signaling pathway in pathogenesis of slow transit constipation [J]. *World J Gastroenterol*, 2020, 26(7): 717-724.
- [24] Tian B, Ding X, Song Y, et al. Matrix stiffness regulates SMC functions via TGF- $\beta$  signaling pathway [J]. *Biomaterials*, 2019, 221: 119407.
- [25] Shi N, Mei X, Chen S. Smooth muscle cells in vascular remodeling [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2019, 39(12): e247-e252.
- [26] González A, Schelbert EB, Díez J, et al. Myocardial interstitial fibrosis in heart failure [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 71(15): 1696-1706.
- [27] Weber KT, Sun Y, Bhattacharya SK, et al. Myofibroblast-mediated mechanisms of pathological remodelling of the heart [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2013, 10(1): 15-26.
- [28] Gyöngyösi M, Winkler J, Ramos I, et al. Myocardial fibrosis: biomedical research from bench to bedside [J]. *Eur J Heart Fail*, 2017, 19(2): 177-191.
- [29] Lodyga M, Hinz B. TGF- $\beta$ 1—a truly transforming growth factor in fibrosis and immunity [J]. *Semin Cell Dev Biol*, 2020, 101: 123-139.
- [30] Hu HH, Chen DQ, Wang YN, et al. New insights into TGF- $\beta$ /Smad signaling in tissue fibrosis [J]. *Chem Biol Interact*, 2018, 292: 76-83.
- [31] Scalise RFM, de Sarro R, Caracciolo A, et al. Fibrosis after myocardial infarction: an overview on cellular processes, molecular pathways, clinical evaluation and prognostic value [J]. *Med Sci (Basel)*, 2021, 9(1): 16.
- [32] Yamaguchi S, Kawakami K, Satoh K, et al. Suppression of hepatic dysfunction in tenascin-X-deficient mice fed a high-fat diet [J]. *Mol Med Rep*, 2017, 16(4): 4061-4067.
- [33] Grootaert MOJ, Moulis M, Roth L, et al. Vascular smooth muscle cell death, autophagy and senescence in atherosclerosis [J]. *Cardiovasc Res*, 2018, 114(4): 622-634.
- [34] Györfi AH, Matei A, Distler JHW. Targeting TGF- $\beta$  signaling for the treatment of fibrosis [J]. *Matrix Biol*, 2018, 68-69: 8-27.
- [35] Allahverdian S, Chaabane C, Boukais K, et al. Smooth muscle cell fate and plasticity in atherosclerosis [J]. *Cardiovasc Res*, 2018, 114(4): 540-550.
- [36] Matsumoto KI, Aoki H. The roles of tenascins in cardiovascular, inflammatory, and heritable connective tissue diseases [J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 609752.
- [37] 李燕, 宋佳成, 严海浪, 等. 腱糖蛋白-C 在载脂蛋白 E 基因敲除小鼠动脉粥样硬化斑块不同时期表达的变化 [J]. *中国循环杂志*, 2017, 32(12): 1217-1221.
- [38] Alcaraz LB, Exposito J, Chuvin N, et al. Tenascin-X promotes epithelial-to-mesenchymal transition by activating latent TGF- $\beta$  [J]. *J Cell Biol*, 2014, 205(3): 409-428.

收稿日期: 2021-06-06